

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ НА КАЧЕСТВО ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Р.Н. Молчанов, А.Ф. Скрипник

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Введение. Рак мочевого пузыря — второе по частоте среди злокачественных опухолей органов мочевыделительной системы [1]. Несмотря на раннее выявление заболевания и возможности эффективного иссечения первичной опухоли, основная проблема состоит в частых рецидивах, которые наблюдаются в 60–70% случаях [2]. Успешное лечение данного заболевания базируется на ранней диагностике и тщательном наблюдении. Золотым стандартом диагностики опухолей мочевого пузыря является цистоскопия с последующей трансуретральной резекцией (ТУР). Проведение цитологического исследования мочи (ЦИМ) рекомендуется в качестве дополнительного метода выявления опухолей мочевого пузыря [3, 4].

Со времен введения в медицинскую практику процедуры ЦИМ G.N. Papanicolaou и V.F. Marshall в 1945 г., метод многократно совершенствовался и стал неотъемлемым этапом диагностики уроэпителиальных опухолей. Особенно важна роль данного метода при диагностике рака *in situ* и при локализации опухоли в дивертикуле мочевого пузыря [5].

Несмотря на высокую специфичность, существенным недостатком ЦИМ является его низкая чувствительность, в связи с чем, за последние 20 лет предложено ряд молекулярных маркеров, обладающих более высокой чувствительностью при диагностике опухолей мочевого пузыря [6]. В то же время, при использовании данных маркеров для диагностики наблюдается относительно высокая частота ложнопозитивных результатов, которые связывают с механическими манипуляциями на мочевых путях, гематурией, инфекцией мочевых путей, нарушением функции почек и другими факторами. Данные факторы также оказывают влияние на эффективность цитологического исследования [7]. Одним из современных направлений исследований является изучение комбинации ЦИМ с некоторыми маркерами, что позволяет увеличить чувствительность данного метода исследований [8]. Комбинация нескольких маркеров с ЦИМ при-

водит к возрастанию стоимости диагностической процедуры, не исключая при этом применения дополнительных, более инвазивных методов диагностики.

Таким образом, учет факторов, снижающих чувствительность ЦИМ, и коррекция алгоритма его использования могут быть одним из направлений совершенствования диагностики опухолей мочевого пузыря в современных условиях.

Цель работы: исследование связи наличия сопутствующей инфекции мочевых путей с качеством цитологической диагностики опухолей мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования. Общеклиническое обследование, цитологическое исследование мочи проведено 150 пациентам с опухолями мочевого пузыря, поступившим для лечения в урологическое отделение № 2 КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» г. Днепропетровска. Данные, полученные при цитологическом исследовании, сопоставляли с послеоперационными результатами патогистологического исследования (ПГИ).

Для цитологического исследования использовали среднюю порцию мочи, полученной при самостоятельном мочеиспускании, которая доставлялась в лабораторию в течение 1 часа. После центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин, готовили мазки и окрашивали их гематоксилин-эозином. Микроскопию осуществлял опытный цитолог согласно современным рекомендациям. С учетом морфологии папиллярных кластеров и единичных клеток идентифицировали наличие признаков опухоли, а также ее характер (переходно-клеточная папиллома (ПП), высоко-, умеренно-, низкодифференцированный переходо-клеточный рак (ВПКР, УПКР, НПКР соответственно) с учетом наличия плоскоклеточной дифференцировки [9, 10].

Статистический анализ проводили с использованием метода Фишера, при помощи которого осуществлена проверка гипотезы о существовании статистически значимой связи между наличием инфекции и правильностью цито-

логической диагностики опухолей мочевого пузыря. Сформулировано правило для прогноза качества поставленного диагноза (определения типа опухоли) с помощью дерева классификации, построенного по методу QUEST. Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета SPSS (версия 19).

Результаты и их обсуждение. Обследованы 150 больных в возрасте от 37 до 88 лет (средний возраст 63,3 года), из них мужчин – 128, женщин – 22. Данные обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Переходно-клеточный рак выявлен у 115 (76,7%), папиллома мочевого пузыря – у 35 (23,3%). Плоскоклеточная метаплазия на фоне переходно-клеточного рака наблюдалась у 8 (5,3%) пациентов. Согласно классификации TNM 2009 г., переходно-клеточный рак в стадии T_a выявлен у 7 (4,7%), T_1 – 78 (52,0%), T_2 – 22 (14,7%), T_3 – 8 (5,3%) больных, который был представлен высокой 37 (24,7%), умеренной 49 (32,7%) и 29 (19,3%) низкой степенью дифференцировки.

Радикальная цистэктомия с различными видами деривации мочи выполнена 12 (8,0%) пациентам, 6 (4,0%) – открытая, 132 (88,0%) – трансуретральная резекция мочевого пузыря. Признаки инфекции мочевых путей, характеризующиеся наличием лейкоцитурии более 10 лейкоцитов в поле зрения или более 4000 в 1 мл, сочетающиеся с позитивным бактериологичес-

ким анализом мочи, выявлены у 56 (37,3%) пациентов.

Наличие инфекции мочевых путей в зависимости от гистологического типа опухоли иллюстрирует диаграмма на рис. 1.

Таким образом, наименьшая частота (22,9%) ИМП зарегистрирована среди больных с ПП, наибольшая (45,9%) – с ВПКР, в группах больных с УПКР и НПКР составила 36,7% и 44,8% соответственно.

Наличие опухолевого процесса у пациентов при помощи ЦИМ удалось идентифицировать у 134 (89,3%) пациентов. Чувствительность ЦИМ в отношении диагностики гистологического типа опухоли составила 110 (73,3%). При сопоставлении результатов ЦИМ и гистологического исследования выделяли 2 типа ошибок – ложноотрицательный результат ЦИМ и несоответствие цитологического диагноза гистологическому типу опухоли.

Для определения связи между количеством ошибок определения типа опухоли по данным ЦИМ и наличием инфекции проведена группировка данных цитологического и патогистологического исследований (ПГИ) по критерию наличия сопутствующей ИМП. Частоты ошибок двух типов и правильного определения типа опухоли отражены в таблице 1.

Для определения наличия связи с количеством ошибок диагностики с ИМП построена таблица сопряженности для каждого типа опухоли (табл. 2).

Таблица 1

Распределение ошибок диагностики для опухолей разных типов

Вид опухоли	Правильный диагноз		Ошибочный диагноз	
	ИМП+	ИМП-	ИМП+	ИМП-
ПП	2	22	10	9
ВПКР	10	18	15	10
УПКР	10	25	7	7
НПКР	9	14	4	2

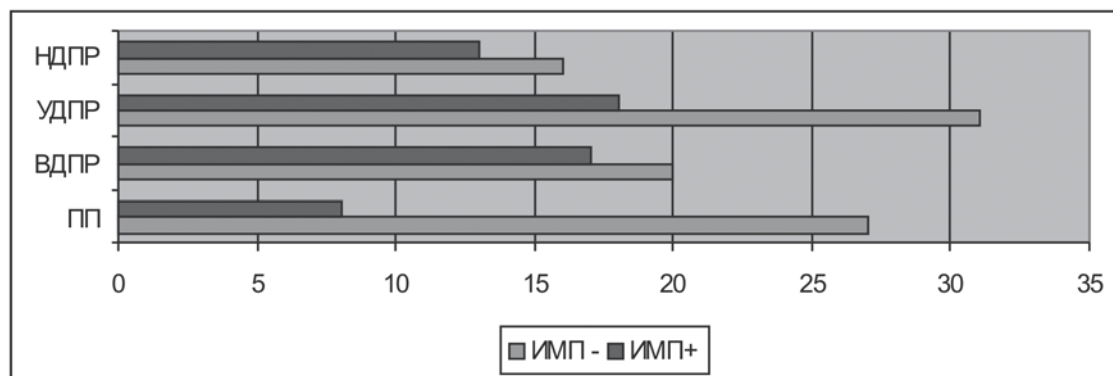


Рис. 1. Частота инфекции мочевых путей у больных в зависимости от гистологического типа опухоли

Ошибки цитологической диагностики опухолей мочевого пузыря

Наличие инфекции	ПП		ВПКР		УПКР		НПКР	
	ПД	ОД	ПД	ОД	ПД	ОД	ПД	ОД
ИМП+	2	9	8	0	5	7	4	2
ИМП-	2	0	0	5	0	7	9	4
p	0,0020	0,1017	0,1929	0,3640				

Примечания: ПД – правильный диагноз;

ОД – ошибочный диагноз.

При использовании метода Фишера установлена статистически высокосвязная связь между наличием инфекции и количеством ошибок в диагностике ПП (двустороннее значение $p=0,0020$). Для остальных типов опухоли не обнаружено значимой статистической связи между наличием инфекции и качеством дискриминации типа опухоли ($p=0,1017$ [ВПКР], $p=0,1929$ [УПКР] и $p=0,3640$ [НПКР]).

Результат суммирования данных по ошибкам диагностики в каждой подгруппе отражен в таблице 3.

Исходя из полученных данных, шанс того, что правильный диагноз был установлен при отсутствии ИМП, равен 79/31, в то время как шанс неправильного диагноза, при отсутствии ИМП – 17/23. Отношение шансов (ОШ) того, что значение отсутствия инфекции соответствует правильному диагнозу (определению типа опухоли) равно $(79/31)/(17/23) = 3,45$ с доверительным интервалом (ДИ) [1,63; 7,31]. Это значит, что шансы того, что у пациентов без инфекции диагноз будет поставлен правильно, почти в 3,5 раза выше, чем шанс ошибки.

Следующим этапом исследования стало построение правила оценки правильности диагноза. С этой целью нами использован подход построения дерева классификации (метод QUEST). В качестве целевой переменной использовалась переменная CorrectGform, которая равна 0, если диагноз ошибочный, и равна 1, если диагноз правильный. В качестве входных использовались дихотомические переменные, которые содержат информацию о наличии цитологических признаков каждого типа опухоли ChythG0, ChythG1, ChythG2 и ChythG3 (для ПП, ВПКР, УПКР и НПКР соответственно) и о наличии

инфекции Infect. Полученное правило классификации пациентов по правильности их диагноза представлено на рис. 2.

Полученное дерево решений, фактически, кодирует следующее правило: (1) – если у нас есть цитологические признаки УПКР (G2) или НПКР (G3), мы считаем диагноз правильным вне зависимости от того, есть инфекция или нет; (2) – в остальных случаях (нет цитологических признаков УПКР или НПКР) наличие инфекции означает низкую оценку вероятности правильности диагноза. Сравнение результатов прогнозирования эффективности ЦИМ с использованием полученного правила классификации в таблице 4

Далее, больных, у которых выявлены цитологические признаки УПКР или НПКР, или не обнаружена инфекция, (1-й, 4-й и 6-й узел дерева классификации, рис.2), отнесем к кластеру вероятно правильного диагноза (ВПД), а остальных к кластеру с вероятно ошибочным диагнозом (ВОД).

Шанс того, что пациенты с правильным диагнозом, относятся к кластеру ВПД, равен 98/12, в то время как шанс к кластеру ВОД больных с ошибочным диагнозом составил 17/23.

Отношение шансов (ОШ) того, что пациентам из кластера ВПД поставили правильный диагноз (определен тип опухоли по данным ЦИМ) равно $(98/12)/(17/23) = 11,05$ с 95% ДИ [4,64; 26,30]. Учитывая вышеприведенные определения кластеров, отношение шансов можно интерпретировать следующим образом: если мы примем правило считать диагноз верным в случае наличия цитологических признаков УПКР или НПКР, а в остальных случаях считать диагноз верным только при отсутствии инфекции,

Таблица 3

Качество цитологической диагностики опухоли в зависимости от наличия ИМП

Диагноз	ИМП -	ИМП +
Правильный	17	23
Ошибочный	79	31

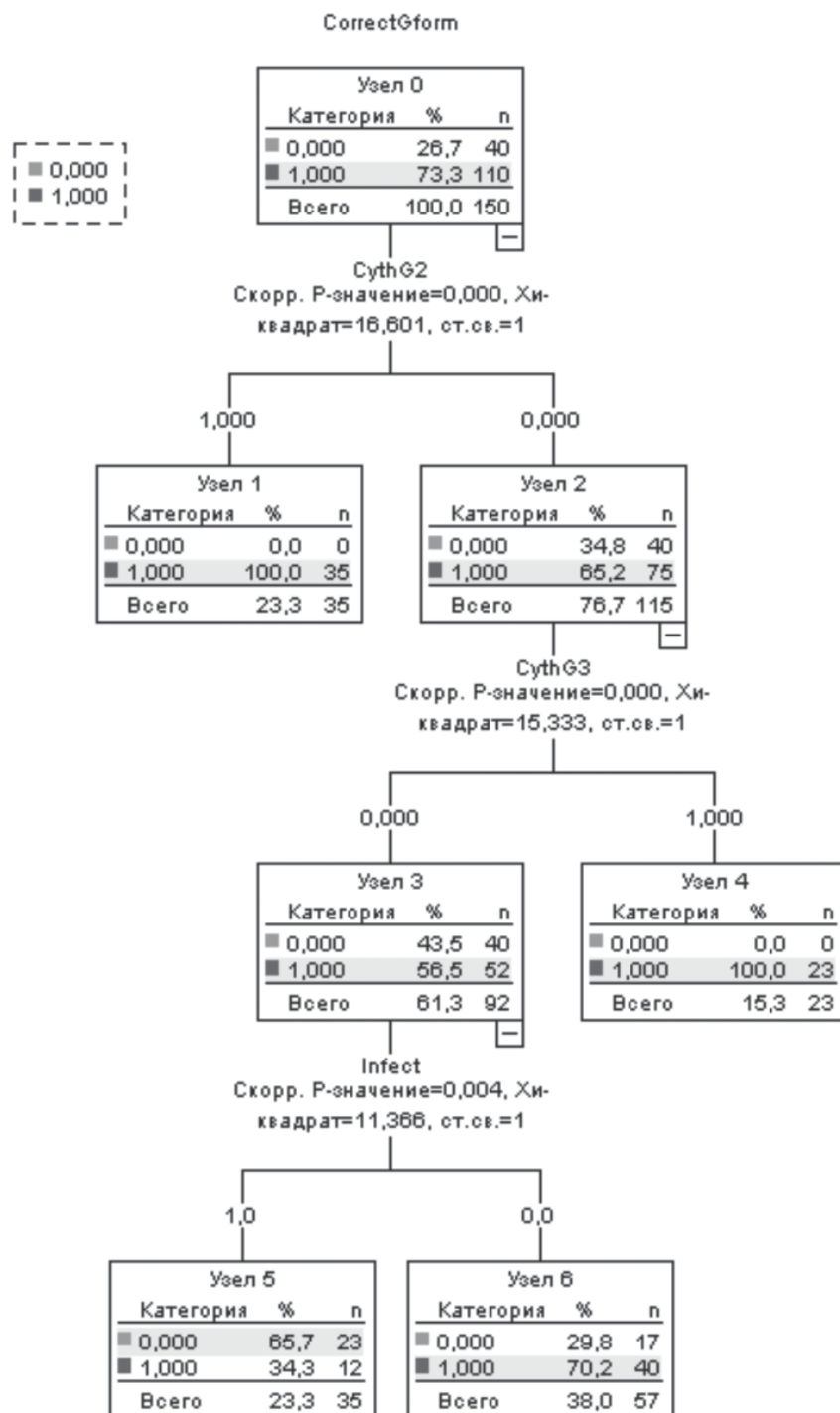


Рис. 2. Дерево классификации пациентов, построенное в соответствии с правильностью цитологического диагноза

Таблица 4

Результаты прогнозирования эффективности ЦИМ с использованием правила классификации

Клинические данные	Результаты прогноза		
	0 (ОД)	1 (ПД)	% ПД
0 (ОД)	23	17	57,5%
1 (ПД)	12	98	89,1%
Общий %	23,3%	76,7%	80,7%

Примечания: ПД – правильный диагноз;

ОД – ошибочный диагноз.

то шансы того, что мы будем правы, в 11 раз выше, чем шансы ошибиться.

Таким образом, для нового правила отношение шансов того, что диагноз правильный, втрое выше, чем отношение шансов, построенное по правилу «наличия/отсутствия инфекции» (табл. 5).

Для расчета относительного риска постановки ошибочного диагноза от наличия инфекции построим таблицу условных вероятностей (табл. 5).

Относительный риск ошибочного диагноза при наличии инфекции равен $0,43/0,18 = 2,39$ с 0,95% ДИ [1,41; 4,09]. Относительный риск указывает на значимость отличий постановки неправильного диагноза при наличии инфекции и при ее отсутствии. Он показывает силу связи между ошибочностью диагноза и наличием инфекции. Отношение шансов указывает на разницу вероятностей присутствия фактора риска (здесь — наличие инфекции) при разных условиях.

Теперь рассчитаем относительный риск при использовании правила, связанного кластерами ВПД и ВОД. Для этого также построим таблицу условных вероятностей (табл. 6)

Относительный риск неправильного диагноза для пациентов из кластера ВОД равен $0,66/0,15=4,4$ 95% ДИ [2,70; 7,33].

Таким образом, относительный риск ошибочного диагноза при учете наличия инфекции ниже относительного риска ошибок в диагнозе по принадлежности к кластеру ВОД. Т.е. связь между «ошибочностью диагноза» и принадлежностью к тому или другому кластеру (ВОД или ВПД) выше, чем между «ошибочностью диагноза» и наличием инфекции. Следовательно, разделение на кластеры ВПД и ВОД и соответствующее этому правилу, более информативны для оценки достоверности диагноза, чем просто учет наличия инфекции.

Таблица 5

Таблица условных вероятностей для исходов «ошибочный диагноз/правильный диагноз» с учетом наличия инфекции

Наличие инфекции	ОД	ПД
ИМП-	17/96=0,18	79/96=0,82
ИМП+	23/54=0,43	31/54=0,57

Таблица 6

Таблица условных вероятностей для исходов «правильный диагноз/ошибочный диагноз» с учетом кластерной принадлежности

Исход	ОД	ПД
ВПД	23/35=0,66	12/35=0,34
ВОД	17/115=0,15	98/115=0,85

Выводы

1. Наличие ИМП статистически значимо связано с количеством ошибок в диагностике опухолей мочевого пузыря по данным ЦИМ. Относительный риск неправильного диагноза при наличии ИМП составляет 2,39 с 0,95% ДИ [1,41; 4,09].

2. Статистически значимая связь ИМП с количеством ошибок ЦИМ выявлена в группе

больных с переходно-клеточной папилломой мочевого пузыря ($p=0,002$).

3. Построено правило для оценки правильности диагноза по данным ЦИМ, в соответствии с которым наличие цитологических признаков УПКР или НПКР или отсутствие инфекции обуславливает шансы правильного диагноза в 11 раз выше, чем ошибочного.

Список литературы

1. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al. // CA Cancer J. Clin. — 2009. — V. 59, N 4. — P. 225–249.
2. Bevers R.F. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer / R.F. Bevers, K.H. Kurth, D.H. Schamhart // Br. J. Cancer. — 2004. — V. 91, N 4. — P. 607–612.
3. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013 / M. Babjuk, M. Burger, R. Zigeuner et al. // European urology. — 2013. — V. 64, N 4. — P. 639–653.
4. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group / M. Brausi, J.A. Witjes, D. Lamm et al. // The Journal of urology. — 2011. — V. 186, N 6. — P. 2158–2167.

5. *Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population* / A.N. Cheung, E.F. Szeto, B.S. Leung et al. // *Cancer*. – 2003. – V. 99, N 6. – P. 331–335.
6. *Is conventional urinary cytology still reliable for diagnosis of primary bladder carcinoma? Accuracy based on data linkage of a consecutive clinical series and cancer registry* / P. Turco, N. Houssami, P. Bulgaresi et al. // *Acta Cytol.* – 2011. – V. 55, N 2. – P. 193–196.
7. *Evaluation of Urine Cytology in Urothelial Carcinoma Patients: A Comparison of CellprepPlus (R) Liquid-Based Cytology and Conventional Smear* / S.M. Son, J.H. Koo, S.Y. Choi et al. // *Korean journal of pathology*. – 2012. – V. 46, N 1. – P. 68–74.
8. *Combined application of cytology and molecular urine markers to improve the detection of urothelial carcinoma.* / T. Todenhofer, J. Hennenlotter, M. Esser et al. // *Cancer cytopathology*. – 2013. – V. 121, N 5. – P. 252–560.
9. *The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review* / G. Schmiemann, E. Kniehl, K. Gebhardt et al. // *Deutsches Arzteblatt international*. – 2010. – V. 107, N 21. – P. 361–367.
10. *Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство* / Под ред. В.В. Долгова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

Реферат

ВПЛИВ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ НА ЯКІСТЬ ЦИТОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИН СЕЧОВОГО МІХУРА

Р.М. Молчанов, А.Ф. Скрипник

Цитологічне дослідження сечі (ЦДС) є високоспецифічним методом діагностики пухлин сечового міхура (ПСМ), що доповнює цистоскопію. Вивчення та виключення факторів, що обумовлюють зниження чутливості ЦДС, може сприяти збільшенню ефективності даного методу діагностики. Дослідження зв'язку ефективності цитологічної діагностики пухлин сечового міхура з наявністю супутньої інфекції сечових шляхів (ІСШ). Результати передопераційного ЦДМ 150 хворих на ПСМ порівнювали з даними патогістологічного дослідження. Обробку результатів проводили з використанням методів Фішера і побудови дерева класифікації (QUEST). Із 115 (76,7%) хворих на перехідноклітинний рак в стадії T_a – T_3 високого (ВПКР), помірного (ППКР) і низького (НПКР) рівня диференціювання і 35 (23,3%) на перехідно-клітинну папілому сечового міхура (ПП). ІСШ виявлена у 56 (37,3%) пацієнтів. Із використанням ЦДМ діагноз пухлини встановлений у 134 (89,3%) пацієнтів, її гістологічна приналежність – у 110 (73,3%). У групі ПП виявлений статистично вірогідний зв'язок між наявністю інфекції і кількістю помилок у діагностиці ($p = 0,0020$). Відносний ризик помилкового діагнозу при наявності ІСШ склав 2,39 з 0,95% довірчим інтервалом (ДІ) [1,41; 4,09]. Відношення шансів постановки правильного цитологічного діагнозу при наявності цитологічних ознак ППКР, НПКР або відсутності інфекції склало, 11,05 із 95% ДІ [4,64; 26,30].

Summary

THE INFLUENCE OF URINARY TRACT INFECTION ON QUALITY OF BLADDER TUMORS CYTOLOGICAL DIAGNOSIS

R.N. Molchanov, A.F. Skripnik

Urine cytology (UC) is a highly specific method for diagnosis of bladder tumors (BT), supplementing a cystoscopy. The study and the exclusion of the factors contributing to a decrease in sensitivity of UC can help increase the effectiveness of this method of BT diagnosis. Goal – to estimate the relationship between the effectiveness of cytological diagnosis of bladder tumors and the presence of concomitant urinary tract infection (UTI).

The results of preoperative UC of 150 patients with BT were compared with data of histopathological examination. Assessment of the results was performed using Fisher's method and the classification tree (QUEST). Among 115 (76.7%) patients with well, moderately and poorly differentiated transitional cell carcinoma (WTCC, MTCC, PTSS respectively) in stage T_a – T_3 and 35 (23.3%) with transitional cell papilloma of the bladder (TCP) UTI was detected in 56 (37.3%) cases. Using the UC diagnosis of tumors established in 134 (89.3%) patients, and its' histological affiliation – in 110 (73.3%). In TCP group a statistically significant association between the presence of infection and the number of errors in diagnosis ($p = 0.002$) was revealed. The relative risk of misdiagnosis in the presence of UTI was 2.39 with 0.95% confidence interval CI [1.41; 4.09]. The odds ratio for a correct diagnosis in the presence of cytological features MTCC, PTSS, or absence of infection was, 11.05 with 95% CI [4.64; 26.30].

1. There found a statistically significant relation between the presence of UTI on the one hand and

Виявлено:

1. Наявність ІСШ статистично значимо пов'язано з кількістю помилок у діагностиці ПСМ за даними ЦДМ.

2. Найбільш виражений вплив ІСШ на правильність цитологічної діагностики виявлено у групі хворих з ПП.

3. Побудовано правило для оцінки правильності діагнозу за даними ЦДМ, відповідно до якого наявність цитологічних ознак ППКР, НПКР або відсутність ІСШ обумовлює шанси правильного діагнозу в 11 разів вище, ніж помилкового.

Ключові слова: цитологічне дослідження сечі, пухлини сечового міхура, запалення.

Адреса для листування

Р.Н. Молчанов

E-mail: rob_molch@yahoo.com

the number of errors in the diagnosis of BT according to UC on the other.

2. The most pronounced effect of UTI on the result of the cytological diagnosis was revealed in a group of patients with TCP.

3. The rule to assess the correctness of the diagnosis according to the CIM was built, according to which the chances to form a correct diagnosis under the presence of cytological features UPKR, NPKR or absence of UTI are 11 times higher than the chances to make a mistake”.

Key words: urinary cytology, bladder tumors, inflammation.